

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-085330

(43)Date of publication of application : 30.04.1986

(51)Int.Cl.

A61K 47/00
// A61K 9/20

(21)Application number : 59-208636

(71)Applicant : FUJI KAGAKU KOGYO KK

(22)Date of filing : 04.10.1984

(72)Inventor : INAGAKI MITSUJI
OKUDA MINORU
YOSHIKAWA MIKIO
IWATA JITSUO

(54) PRODUCTION OF EXCIPIENT FOR DIRECT TABLETING

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an excipient for direct tableting, having improved molding properties, by spray-drying an aqueous solution of D-mannitol in a specific temperature range.

CONSTITUTION: An aqueous solution of D-mannitol is spray-dried at 120W140° C exhaust heat temperature, to give an excipient for direct tableting. If a water-soluble excipient for direct tableting not losing characteristics of D-mannitol, namely, good pleasantness to the palate, cooling sweetness, nonabsorption properties, high melting point, improved stability, no blending inhibition with main agent, having improved fluidity, disintegration properties, and moldability is obtained, it has small variability of organism utility ratio of main drug caused by an additional matter of pharmaceutical preparation, and analysis of pharmaceutical preparation can be carried out easily. The spray drying under the condition provides moldability which D-mannitol powder on the market does not have, to provide the excipient for direct tableting consisting of D-mannitol granule, having more improved fluidity and disintegration properties.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-85330

⑪ Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)4月30日

A 61 K 47/00
// A 61 K 9/206742-4C
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 直打用賦形薬の製造法

⑮ 特 願 昭59-208636

⑯ 出 願 昭59(1984)10月4日

⑰ 発 明 者 稲 垣 満 二 滑川市七口897番地
 ⑰ 発 明 者 奥 田 實 富山市長江新町1丁目7番1号
 ⑰ 発 明 者 吉 川 美 喜 雄 滑川市柳原727番地2
 ⑰ 発 明 者 岩 田 實 男 富山市堀川小泉町822番地の6
 ⑰ 出 願 人 富士化学工業株式会社 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地

明 細 書

1. 発明の名称

直打用賦形薬の製造法(Ⅰ)

2. 特許請求の範囲

- (1) D-マンニトールを噴霧乾燥すること
を特長とする直打用賦形薬の製造法。
 (2) D-マンニトールの水溶液を用いる特
許請求の範囲第1項記載の直打用賦形薬
の製造法。
 (3) 噴霧乾燥を排熱温度 120~140℃で行
う特許請求の範囲第1項記載の直打用賦
形薬の製造法。

3. 発明の詳細な説明

イ) 発明の目的

A] 産業上の利用分野

本発明は直打用賦形薬の製造法に関するもの
である。更に詳しくは、D-マンニトールを噴
霧乾燥することを特長とする直打用賦形薬の製
造法に関するものであって、産業上医薬品の主

薬、食品の主材の製品化に際して、それら主
薬、主材に何等の好ましからざる作用を及ぼす
ことなく、流動性、成型性、崩壊性の良い水可
溶性のD-マンニトール粉粒よりなる直打用賦
形薬の製造法に関するものである。

B] 従来の技術

市販D-マンニトールは代替甘味料として単
独で医薬品、食品産業分野において實用されて
いる。然しながら、賦形薬として用いる場合、
D-マンニトール単独では使用されることは少
なく、例えばトローチ、チュアブル錠等の圧縮
錠を得るには、圧縮性の良い他の賦形薬と配合
して用いられることが多い。糖類を主体にして
水可溶性の製剤を得ようとする場合、通常主と
して乳糖等が用いられ(ファルマシア、19(12)
1268(1983))、又、主薬安定形の製剤を得る
には、結合剤、フィラーなど他の添加物を配合
して用いられているのが実情である。然しなが
ら、前者にあっては乳糖配合が原因して、医薬
品の主薬に対して安定性を欠く場合があり、後

者の場合には結合剤、フィラーの多くは水不溶性又は難溶性のものであるため、水可溶性製剤を得ることができない欠点がある。

C) 発明が解決しようとする問題点

D-マンニトールの持つ特性、即ち舌ざわりの良い涼しい口味、非吸湿性、高融点、良好な安定性、主薬との配合禁忌がない等の性質に何等の影響を及ぼすことがなく、流動性、潤滑性、成型性の良好なD-マンニトール粉粒よりなる水可溶性の直打用賦形薬が得られれば、製剤添加物に起因する主薬の生体利用率のバラツキが少なく、又製剤分析を容易に行える点でも好ましいと考える。

本発明者は上記の欠点の根源は市販のD-マンニトール自身の結合力の弱さに起因すると考え、その結合力の増強を噴霧乾燥技術によってはかり、満足すべき成型性を有するD-マンニトールを、次に述べるような製造法によって初めて所望の直打用賦形薬を得ることが出来ることを知り、本発明を完成するに至った。

3

D-マンニトール粉粒を得るに際してのD-マンニトール水溶液の乾燥工程における噴霧乾燥条件としては、排熱温度 120~140℃の範囲で選べば、製剤の粒形は細粒粉体である所望する成形性の良好な直打用賦形薬が得られる。120℃以下かあるいは140℃以上で乾燥すれば、得られる製品の製剤特性のうち成型性が後記するX線結晶学上の結晶の消長に関係するので、良好な製品を得ることは困難であるからである。

B) 作用

D-マンニトールの水溶液を噴霧乾燥すれば、細粒状粉末が得られる。これら製品と参考例で得られた試験品のX線回折法における回折結晶面間隔 d [Å]を比較して鑑くべき発見をした〔表四〕。即ち、本発明から得られた製品は d 値が5.33 [Å]と5.15 [Å]を伴って存在することを認めるのに対し、D-マンニトール粉末は d 値が5.33 [Å]にのみ認めるにすぎず、又D-マンニトール粉末の160℃まで熔融

5

ロ) 発明の構成

A) 問題点を解決するための手段

実施態様で示せば、(1) D-マンニトールを噴霧乾燥することを特長とする直打用賦形薬の製造法、(2) D-マンニトールの水溶液を用いる特許請求の範囲第1項記載の直打用賦形薬の製造法、(3) 噴霧乾燥を排熱温度 120~140℃で行う特許請求の範囲第1項記載の直打用賦形薬の製造法によるものである。

本発明に用いられるD-マンニトールは商標からの液体抽出法、ぶどう糖液のアノミア電解還元法、しょ糖溶液の接触還元法のいずれかの方法によって得られた日本薬局方、食品添加物公定書規格、USP規格、BP規格に適するD-マンニトールであればよい。

D-マンニトールを噴霧乾燥する場合、D-マンニトールを完溶させることが要求される。又、その濃度は10~40重量/重量%に完溶して調整されるが、このとき60~80℃に加温することもある。

4

を行った参考例の圧縮成型性の不良な試験品は d 値が5.15 [Å]にのみ認めるにしかすぎない。

このように、本発明の実施例で得られた製品が成型性の良好な特性を有することと、X線回折法において d 値が5.33 [Å]、5.15 [Å]に伴って存在することを認めることとの間に強い相関性を発見したにも関わらず、それらが作用機序をここで明らかにすることはできなかった。

然しながらいずれにしても、本発明の実施例のごとくにして得られた製品は、D-マンニトールの溶解状態、噴霧乾燥条件により、「図面」の第1図に示すように、細粒状粉末が密充填性と圧縮の円滑な伝播性を与えるが故に、製剤上好ましくない特性、即ちキャッピング、クラッキング減少を示すことはないものと考えられる。

C) 実施例

以下に本発明についての理解を便ならしめる

6

ための実施例、参考例を記す。

実施例 1

11 局 D-マンニトール 10.0kg を 70℃ の温湯 30.0kg に加え、25.0w/w % 水溶液となし、液温を 65~70℃ に保持しながら、入熱温度 218~226℃、排熱温度 122~129℃ で回転円板法にて噴霧乾燥を行い、9.36kg の細粒状粉末を得た。

実施例 2

11 局 D-マンニトール 10.0kg を 90℃ の温湯 20kg に加え、液温を 70~80℃ に保持しながら、入熱温度 220~230℃、排熱温度 130~131℃ で加圧ノズル法にて噴霧乾燥を行い、9.5kg の細粒状粉末を得た。

参考例 1

11 局 D-マンニトールの 100メッシュ通過粉末。

参考例 2

11 局 D-マンニトールを融製皿に取り、約 168℃ に加熱熔融させ、冷後粉碎し、30メッ

7

表I 物性値

物性	試料	実施例1	実施例2	参考例1	参考例2
嵩比容 (ml/g)		1.89	2.01	1.78	1.68
粒 度 (%)	32 mesh on	0	0	0	0
	32-150 mesh	19	36	8	11
	200 mesh th	74	56	84	89
安息角 (°)		36	35	44	40
乾燥減量 ¹⁾ (%)		0.02	0.02	0.08	0.02
吸 ²⁾ 湿 性	吸湿量 (%)	0.01	0.01	0.02	0.03
	外観変化	なし	なし	なし	なし

- 1) 秤量瓶に試料 1.000g を正確に量り、105°・3 時間乾燥し、その減量を求める。
- 2) 試料を 105°・3 時間乾燥し、無水物としたもの約 1.000g を正確に量り、40°・75%RH 下に 120 時間静置した後、試料重量を測定し、重量の増量分を吸湿量とする。又、このときの外観変化についても同時に観察する。

9

シュ通過整粒した。

本発明の実施例、参考例で得た製品の物性試験並びに製剤特性試験を行って、その結果を表 I ~ 表 III - 2 に示した。又、表 IV に X 線回折法で得られた結果を示した。

8

表II 製剤特性試験：圧縮成型性

試料	実施例1	実施例2	参考例1	参考例2
打錠圧				
1,000 kg/cm ²	5.3	5.8	3.2	キャッピング が生じ成型不 可能
2,000 kg/cm ²	10.4	9.9	キャッピング が生じ成型不 可能	キャッピング が生じ成型不 可能
3,000 kg/cm ²	13.2	13.4	キャッピング が生じ成型不 可能	キャッピング が生じ成型不 可能

表中の数値はモンサント硬度 (kg)

打錠条件：

各試料にステアリン酸マグネシウムを1%添加し、10mmφ平行片を用い、1錠300mgの設定で、ブリネル硬さ試験機（米倉製作所製）を用い、静的圧縮打錠を行う。

錠剤の特性試験方法：

1. 錠剤の硬度

モンサント硬度計を用い、20錠について各々測定し、平均値で求める。

2. 錠剤の厚み

マイクロメーターを用い、20錠について各々測定し、平均値で求める。

3. 崩壊試験

日本薬局方の崩壊試験法に準じて測定した平均時間。但し、補助盤は用いない。

4. 錠剤の重量

20錠について各々測定し、その平均値で求める。

表田-1 錠剤特性試験：崩壊試験による錠剤特性の変化
(錠剤硬度5～6kgに調整した場合)

試料		実施例1	実施例2	参考例1	参考例2
錠剤特性値	打錠圧 (kg/cm ²)	1,500	1,500	1,500	—
	崩壊条件				
厚み (mm)	Initial	3.08	3.07	3.03	キャッピングが生じ成型不可能
	40°	3.08	3.07	3.03	
	40°・75%RH	3.08	3.07	3.03	
モンサント 硬度 (kg)	Initial	5.3	5.8	5.5	
	40°	5.4	5.9	5.6	
	40°・75%RH	5.4	5.8	5.8	
崩壊時間 (分)	Initial	0.7	0.8	1.8	
	40°	0.9	0.9	1.6	
	40°・75%RH	0.9	0.9	2.0	
重量 (mg)	Initial	300	301	300	
	40°	300	301	300	
	40°・75%RH	300	301	300	

1 1

表田-2 錠剤特性試験：崩壊試験による錠剤特性の変化
(錠剤硬度 8～11kgに調整した場合)

試料		実施例1	実施例2	参考例1	参考例2
錠剤特性値	打錠圧 (kg/cm ²)	2,000	2,000	—	—
	崩壊条件				
厚み (mm)	Initial	2.76	2.78	キャッピングが生じ成型不可能	
	40°	2.76	2.78		
	40°・75%RH	2.76	2.78		
モンサント 硬度 (kg)	Initial	10.4	9.9		
	40°	10.5	10.0		
	40°・75%RH	10.4	10.0		
崩壊時間 (分)	Initial	1.9	2.0		
	40°	2.1	1.9		
	40°・75%RH	2.0	1.9		
重量 (mg)	Initial	302	301		
	40°	302	301		
	40°・75%RH	302	301		

1 3

1 2

崩壊試験は、各試料の錠剤を7μポリセロ包装し、40°及び40°・75%RH条件下に30日間崩壊する。

1 4

表IV 使用例処方

	本発明の実施例の試料		主薬及び試料量	ステアリン酸 マグネシウム	計
	No.	試料量			
処方1	1	975g	ジアセバム 20g	5g	1000g
処方2	2	970g	チアミンスルフィート 25g	5g	1000g

表V 使用例製剤特性試験

錠剤特性試験項目	処方No.	処方1	処方2
錠剤重量平均値		101.2 mg	102.1 mg
崩壊時間 (水)		3.6 分	3.0 分
錠剤20錠の平均モンサント硬度		5.0 kg	4.8 kg
“ ” 厚 み		3.07 mm	3.13 mm
標準偏差		1.33 mg	1.68 mg

15

表VI X線回折法

	I 比
実施例 1	4 . 1
実施例 2	3 . 9
参考例 1	な い
参考例 2	な い

X線回折法：X線回折装置（理学電機製 RAD-201A 型）を用い、Target : Cu, 30KV-20mA で測定した。

I 比： I_1 / I_0

但し、 I_0 はd値5.33の強度、 I_1 はd値5.15の強度

17

使用例

実施例 1、2 で得られた試料をジアセバム、チアミンスルフィートの主薬と倍散混合し、直接打錠した。

（処方）

実施例 1、2 で得られた粉末の試料を表IV処方に従って主薬と混合し、均一化した。

（打錠条件）

一錠重量が 100mg になるよう設定した。H T・P 18 型打錠機（畑鉄工所製）を用い、錠剤の直径 6mmφ R 型の臼杵を組み、2000kg/cm²の圧をかけ、25rpm で打錠した。

（結果）

使用例試験で得られた錠剤についての特性値は表Vの通りで、日本薬局方錠剤基準に適合するものであった（表V）。

16

表Iから明らかなごとく、本発明の実施例で得られた製品の嵩比容積が1.89~2.01ml/gと低く、安息角が35~36°と良い値を示したほか、吸湿性も低かった。

本発明の各実施例で得られた製品を1,000~3,000kg/cm²の打錠圧で成型したとき、打錠圧の上昇と共に従って硬度も上がるが、錠剤成型能が不良のとき起こるキャッピング、クラッキング現象をみることなく（表II）、モンサント硬度を5~6kgに調整して製剤化した試作品は加温、又は加温・加湿下での貯蔵条件においても初期（Initial）の速い崩壊時間及び硬度は不変であり、モンサント硬度を8~11kgに調整して製剤化した場合でも、その傾向は変わらない（表III-1及び表III-2）。

ハ）発明の効果

本発明によって得られた製品の流動性、成型性のデータを先記した。これを要するに市販D-マンニトール粉末は成型性がないが、本発明の、D-マンニトールの溶解状態及び噴霧乾

18

燥条件を充し実施されるとき、成型性能は勿論、流動性、同壊性の良好なD-ファンニトール粉粒よりなる直打用賦形薬を与えるので、有用であり、製剤工程上多大の効果をもたらす。

4 図面の簡単な説明

第1図は本発明の実施例1についての走査型電子顕微鏡写真である。球状に近い細粒に粉末である。第2図は参考例1についての走査型電子顕微鏡写真である。柱状結晶をなしている。又、粒子の大きさを示すため柱番した。

出願人

富士化学工業株式会社

第1図



— 50μm

第2図



— 50μm

19

手続補正書(方式)

別紙

昭和60年 2月13日

特許庁長官 志賀 学 殿

1 事件の表示 昭和59年特許願第208636号

2 発明の名称 直打用賦形薬の製造法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住 所 富山県中新川郡上市町横津寺55番地
氏 名 富士化学工業株式会社
代表取締役社長 西田 安正

4 補正命令の日付(発送日)

昭和60年1月29日

5 補正の対象

願書及び明細書の発明の名称の欄

6 補正の内容

別紙のとおり

I 願書の1、発明の名称の欄「直打用賦形薬の製造法(I)」の(I)を削除し、「直打用賦形薬の製造法」とする。

II 明細書第1頁の1、発明の名称の欄「直打用賦形薬の製造法(I)」の(I)を削除し、「直打用賦形薬の製造法」とする。